



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی)

« بررسی همبستگی ویسفاتین و آدیپونکتین با میزان

تراکم استخوان در زنان یائسه بندر بوشهر»

دانشجو:

مهشید رنجبر

استاد راهنما:

دکتر ایرج نبی پور - استاد گروه غدد و متابولیسم

استاد مشاور:

دکتر معصومه توحیدی - استادیار گروه غدد و متابولیسم

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

شهریور ماه ۱۳۹۱

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

عنوان :

بررسی همبستگی ویسفاتین و آدیپونکتین
با میزان تراکم استخوان در زنان یائسه بندر
بوشهر

شکرشایان نثار ایند منان که توفیق را رفیق را هم ساخت تا این پایان نامه رو به پایان برسانم.

از استاد فاضل و اندیشمند جناب «آقای دکتر ایرج نبی پور» به عنوان استاد راهنما که همواره نگارنده

را مورد لطف و محبت خود قرار دادند کمال شکر را دارم.

این پایان نامه رو ضمن شکر و سپاس بی کران و در کمال افتخار و اتنان تقدیم مینمایم به:

محضر ارزشمند پدر و مادر عزیزم

بخاطر همه تلاش های محبت آمیزی که در دوران مختلف زندگیم انجام داده اند و با مهربانی چگونه زیستن را به من آموخته اند!

و خواهران عزیزم

که همیشه همدرد و همدل با من بودند.

به استادان فرزانه و فرهیخته

که در راه کسب علم و معرفت مریاری نمودند

به آنان که در راه کسب دانش راهنمایم بودند

به آنان که نفس خیرشان و دعای روح پرورشان بدرقه راهم بود

الهام به من بگشای کن

تا بتوانم ادای دین کنم و به خواسته آنان جامه عمل پوشانم

پروردگارا

حسن عاقبت، سلامت و سعادت را برای آنان مقدر نما

خدایا توفیق خدمتی سرشار از شور و نشاط و همراه و همسوا علم و پژوهش جهت رشد و شکوفایی ایران کنشال عنایت بفرما

چکیده

رابطه استخوان و بافت چربی در پاتوژنز استئوپروز در زنان یائسه نقش دارد. اثر بالقوه آدیپوکین ها هنوز بطور کامل شناسایی نشده است. در جمعیت مورد مطالعه، جهت اندازه گیری آدیپونکتین ، RANKL، ویسفاتین ، OPG، hs-CRP، استئوکلسین و محصول ناشی از تجزیه تلوپپتید C-ترمینال در ۳۸۲ زن یائسه سالم ایرانی از روش های ELIZA با حساسیت بالا استفاده شد. BMD در ناحیه کمری L2-L4 و پروگزیمال فمور توسط روش DXA اندازه گیری شد. در آنالیز رگرسیون چندگانه پس از تعادل با سن ، BMI و مارکرهای استخوانی ، بین سطح سرمی ویسفاتین و آدیپونکتین رابطه چشمگیری با BMD در تمام نقاط اسکلتی بدن پیدا نشد. اگر چه آنالیز داده ها براساس بالاترین چارک در مقایسه با پایین ترین چارک سطح آدیپونکتین پس از تعادل یافتن براساس متغیر مداخله کننده احتمالی همسان شده، رابطه منفی با BMD در ناحیه مهره های کمری داشت. ($\beta = -0.019$, $p = 0.010$) نتیجه گیری: این مطالعه جمعیتی در زنان یائسه نشان داد که سطح سرمی ویسفاتین با میزان تراکم استخوانی در زنان یائسه رابطه معناداری نداشت. و همچنین تحلیل چارک آدیپونکتین رابطه معکوسی را با میزان تراکم استخوانی در ناحیه کمری نشان داد.

واژگان کلیدی : ویسفاتین، آدیپونکتین، تراکم استخوانی و یائسگی

فهرست

• فصل اول:

۱.....مقدمه

بخش اول:

کلیات

۲..... بافت استخوانی

۴..... استخوان سازی

۷..... رشد و شکل گیری مجدد و ترمیم استخوان

۸..... استئوپروز

۸..... همه گیرشناسی

۹..... پاتوژنز

۱۳..... تظاهرات بالینی

۱۴..... تشخیص

۱۶..... اندیکاسیون های انجام BMD

۱۸..... بررسی های آزمایشگاهی

۱۸..... درمان

۲۴..... بافت چربی

۲۵..... آدیپوکین ها

۲۸..... آدیپونکتن

۳۳..... ویسفاتین

بخش دوم:

بیان مسئله ۳۷

بخش سوم:

اهداف و فرضیات ۳۸

- فصل دوم: مروری بر متون ۴۰
- فصل سوم: مواد و روش کار ۵۲
- نمونه گیری از اجتماع ۵۳
- معاینه فیزیکی ۵۳
- آنالیز آماری ۵۵
- فصل چهارم: یافته ها ۵۶
- فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری ۵۹
- نتایج ۶۳
- پیشنهادهات ۶۳
- منابع ۶۴
- ضمائم: جداول مربوطه ۷۲
- چکیده انگلیسی ۷۷
- مقاله ۷۸

فصل اول:

مقدمه

بخش اول:

کلیات

بافت استخوانی

بافت استخوانی به عنوان جز اصلی اسکلت بالغ، از ساختمان های گوشتی و اعضای حیاتی مانند محتویات مجسمه و قفسه سینه محافظت می کند و مغز استخوان را، که سلول های خونی در آن به وجود می آیند، در خود جای می دهد. استخوان هم چنین منبع ذخیره کلسیم، فسفات و سایر یونهای است که می توانند به طور کنترل شده، آزاد یا ذخیره گردند تا غلظت یون های مهم در مایعات بدن، ثابت بماند. استخوان یک بافت همبند اختصاصی است که از ماده کلسیفیه بین سلولی، به نام ماتریکس استخوان و سه نوع سلول تشکیل شده است:

استئوسیت ها در حفراتی به نام لاکونا بین لایه های ماتریکس استخوان یافت می شوند.

استئوبلاست ها ترکیبات آلی ماتریکس را می سازند.

استئوکلاست ها سلول های بزرگ چند هسته ای هستند و در جذب و قالب گیری مجدد بافت استخوانی دخالت دارند.

از آنجا که متابولیت ها قادر به انتشار از طریق ماتریکس کلسیفیه استخوان نیستند تبادلات بین استئوسیت ها و مویرگهای خونی وابسته به ارتباط سلولی از طریق کانالیکول می باشد. سطوح داخلی و خارجی تمامی استخوان ها از لایه ای از بافت همبند حاوی سلول های استخوان زا پوشیده شده است که به ترتیب اندوستئوم و پریوستئوم نامیده می شود.

استئوبلاست ها

استئوبلاست ها مسئول ساخت اجزای آلی ماتریکس استخوان شامل : کلاژن نوع I، پروتئوگلیکان ها و تعدادی گلیکوپروتئین مانند استئونکتین هستند. رسوب اجزای غیرآلی بستگی به حضور استئوبلاست های زنده دارد. فعالیت استئوبلاست ها توسط هورمون پاراتیروئید تحریک می شود. اولین مرحله قابل مشاهده در کلسیفیکاسیون توسط این سلول انجام میشود.

استئوسیت ها

استئوبلاست ها به تدریج در ترشحات خود محصور شده و به استئوسیت ها تبدیل می شوند. استئوسیت ها هر کدام در فضای مجزایی به نام لاکونا قرار می گیرند. در مرحله تبدیل استئوبلاست ها به استئوسیت ها زواید سیتوپلاسمی بسیار درازی از سلول خارج می شود که توسط ماتریکس کلسیفیه محصور می شوند. استئوسیت ها به طور فعال در بقا ماتریکس استخوانی دخالت دارند و مرگ این سلول ها منجر به تحلیل ماتریکس می شود.

استئوکلاست ها

استئوکلاست ها، سلول های خیلی بزرگ، متحرک و دارای چندین هسته هستند. اندازه بزرگ و تعداد هسته ها به دلیل منشا آنهاست که از مغز استخوان به وجود آمده اند. در مناطقی که استخوان دچار تحلیل می شود استئوکلاست ها درون فرورفتگی هایی که در اثر آنزیم در ماتریکس استخوان ایجاد می شوند، قرار می گیرند. فعالیت استئوکلاست به وسیله فاکتورهای سیگنال دهنده و هورمون ها کنترل می شود. استئوکلاست ها رسپتورهایی برای هورمون غده تیروئید به نام کلسی تونین دارند اما برای هورمون پاراتیروئید رسپتور ندارند. استئوبلاست های فعال شده توسط PTH سیتوکینی به نام فاکتور محرک استئوکلاست تولید می کنند. به این ترتیب فعالیت این دو سلول در ارتباط با هم بوده و برای قالب گیری مجدد استخوان ضروری است.

ماتریکس استخوانی

ماده معدنی حدود ۵۰٪ وزن خشک ماتریکس استخوانی را تشکیل می دهند. هیدروکسی آپاتیت از همه فراوان تر است، اما بیکربنات، سیترات، منیزیم، پتاسیم و سدیم نیز یافت می شوند. همراهی مواد معدنی با رشته های کلاژن مسئول سختی و مقاومت بافت های استخوانی است. وقتی یک استخوان دکلسیفیه می شود شکل آن حفظ می شود ولی همانند تاندون انعطاف پذیر می گردد. برداشت بخش آلی ماتریکس که عمدتاً ساختمان کلاژنی دارد شکل اولیه استخوان را تغییر نمی دهد ولی استخوان شکننده می شود و در هنگام جابجایی شکسته و خرد می گردد.

استخوان سازی

استخوان به دو روش تشکیل می شود:

- استخوان سازی داخل غشایی که استئوبلاست ها مستقیم از مزانشیم تمایز می یابند و شروع به ترشح استئوید می کنند.

- استخوان سازی داخل غضروفی که استئویدهای تولید شده توسط استئوبلاست ها بر روی ماتریکس از پیش موجود غضروف شفاف ترشح شده و جایگزین می شود.

در هر دو فرآیند، بافت استخوانی که ابتدا ظاهر می شود، استخوان اولیه یا در هم بافته است. استخوان اولیه بافت موقتی است و به زودی استخوان تیغه ای دائمی ثانویه جانشین آن می شود. در طی رشد استخوان، نواحی استخوان اولیه، نواحی جذب استخوانی، و نواحی استخوان ثانویه در کنار یکدیگر ظاهر می شوند.

استخوان سازی داخل غشایی

استخوان سازی داخل غشایی، که منشا غالب استخوان های پهن است از آن جهت بدین نام خوانده می شود که در ضخامت بافت مزانشیمی جنینی رخ می دهد. استخوان های پیشانی و آهیانه جمجمه مانند قسمت هایی از استخوان های پس سری و گیجگاهی و آرواره زیرین و زبرین، از طریق استخوان سازی داخل غشایی تشکیل می شوند.

در لایه یا غشا متراکم مزانشیمی، نقطه شروع استخوان سازی به نام مرکز استخوان سازی خوانده می شود. این فرآیند هنگامی آغاز می شود که گروهی از سلول ها به استئوبلاست ها تمایز یابند. استئوبلاست ها ماتریکس استخوانی را تولید می کنند و به دنبال آن کلسیفیکاسیون رخ می دهد که باعث محصور شدن برخی از استئوبلاست ها می شود. استئوبلاست ها سپس تبدیل به استئوسیت می شوند. جزایر استخوانی در حال نمو دیواره هایی تشکیل می دهند که حفره های طویل حاوی مویرگ ها، سلول های مغز استخوان و سلول های تمایز نیافته را احاطه می کنند. تعدادی از این گروه ها، تقریباً همزمان در مرکز استخوان سازی پدید می آیند به طوری که پیوستن دیواره ها به هم، ساختمان اسفنجی به استخوان می دهد. عروق خونی در حال رشد و سلول های مزانشیمی تمایز نیافته در بافت همبندی، که بین دیواره های استخوانی باقی می ماند، نفوذ می کنند و به سلول های مغز استخوان تبدیل می شوند.

مراکز استخوان سازی، به طور شعاعی رشد می کنند و سرانجام به هم متصل می شوند و جایگزین بافت همبند اولیه می شوند.

استخوان سازی داخل غضروفی

استخوان سازی داخل غضروفی درون قطعه ای غضروف شفاف انجام می شود که شکل آن شبیه قالب کوچکی از استخوانی است که باید تشکیل شود. در ابتدا نخستین بافت استخوانی به صورت یقه ای، قالب غضروفی را احاطه می کند. این ساختمان که یقه استخوانی یا bone collar نام دارد از طریق فعالیت موضعی

استئوبلاست ها درون پری کندریوم ایجاد می شود. این یقه استخوانی از انتشار اکسیژن و مواد غذایی به لایه های زیرین جلوگیری کرده و موجب تحلیل رفتن آن منطقه می شوند. کندروسیت ها آلکالین فسفاتاز تولید کرده و متورم می شوند و لاکونا های آنها بزرگ می شود. این تغییرات موجب فشرده شدن ماتریکس و تبدیل آن به تراپکولاهای باریک می گردد. مرگ کندروسیت ها موجب می شود که به وسیله بقایای ماتریکس غضروفی کلسیفیه ، ساختمان سه بعدی تشکیل شود. عروق خونی از پری کندریوم اولیه که هم اکنون پریوستئوم می باشد از محلی که قبلا توسط استئوکلاست ها سوراخ شده وارد تیغه استخوانی شده و همراه خود سلول های اجدادی استخوان ساز را به نواحی مرکزی می آورند. سپس استئوبلاست ها به ماتریکس غضروفی کلسیفیه متصل می شوند و لایه های پیوسته ای از استخوان اولیه را ایجاد می نمایند که بقایای ماتریکس غضروفی را محصور می سازند. به این ترتیب مرکز استخوان سازی اولیه در دیافیز تشکیل می شود. کمی بعد مراکز استخوان سازی ثانویه در اپی فیز قالب غضروفی به همین روش ظاهر می شوند. در طی توسعه و قالب گیری مجدد، مراکز استخوان سازی اولیه و ثانویه حفراتی ایجاد می کنند که به تدریج با مغز استخوان پر می شوند.

رشد و شکل گیری مجدد و ترمیم استخوان

رشد استخوان عموما همراه با جذب قسمتی از بافت استخوان از پیش تشکیل شده و پیدایش همزمان استخوان جدید است. این امر اجازه می دهد که شکل استخوان در جریان رشد تغییر نکند. میزان شکل گیری مجدد استخوان در کودکان خردسال بسیار بالا است و حتی ممکن است تا ۲۰۰ برابر سریع تر از بزرگسالان باشد. شکل گیری مجدد استخوان در بزرگسالان یک فرآیند دینامیک فیزیولوژیکی است که در مناطق متعددی از اسکلت، بدون ارتباط به رشد، به طور همزمان رخ می دهد. علیرغم سختی استخوان، تغییر شکل مجدد آن باعث می شود که استخوان حالت شکل پذیر داشته و طبق فشارهایی که به آن اعمال می شود قادر است ساختارهای داخلی خود را تغییر دهد.

به دلیل وجود سلول های اجدادی استخوان ساز در پریوستئوم و اندوستئوم و هم چنین عروق خونی فروان، استخوان دارای توانایی ترمیم و بازسازی بالایی است. شکستگی استخوان و سایر صدمات به خوبی با استفاده از سلول ها و فرآیندی که در شکل گیری مجدد استخوان وجود دارد ترمیم می شوند. شکاف هایی که در طی جراحی ایجاد می گردد به خوبی توسط استخوان تازه پر میشود، به ویژه زمانی که پریوستئوم در نزدیکی آن باقی مانده باشد.

فشار وارد بر استخوان در زمان ترمیم و در زمان برگشت تدریجی بیمار به فعالیت، موجب شکل گیری مجدد کال استخوانی می گردد. بافت استخوانی اولیه کالوس، تدریجاً بازجذب و بافت ثانویه، جانشین آن می شود و منجر به شکل گیری مجدد و حفظ ساختمان اولیه آن می گردد. بافت استخوانی، برخلاف سایر بافت ها بدون تشکیل اسکار ترمیم می یابد.(۱)

استئوپروز

همه گیر شناسی

استئوپروز شایع ترین بیماری متابولیک استخوان است. کاهش توده استخوانی و از دست رفتن کیفیت ریز ساختار استخوان در این بیماری، منجر به افزایش خاصیت شکنندگی می گردد. استئوپروز در نژاد سفید و آسیایی شایع تر می باشد و اهمیت آن در شکستگی ناشی از آن است. مرگ و میر ناشی از شکستگی لگن در طی سال اول، ۲۰٪ یا بیشتر است، نیمی از افرادی که دچار شکستگی لگن می شوند به وضعیت عملکردی پیش از شکستگی باز نخواهد گشت. شیوع شکستگی مهرهای نیز در زنان یائسه بیش از ۲۰٪ گزارش شده است. مطالعه جامع پیشگیری، تشخیص و درمان استئوپروز ایران (IMOS) نشان داد حداکثر توده استخوانی در بالغین ایرانی از ژاپنیها بیشتر و از آمریکاییها کمتر است. در این مطالعه، شیوع استئوپروز در گروه سنی ۶۹-۶۰ سال ، در زنان ۵۶/۳٪ و در مردان ۱۶/۷٪ بوده است.